AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT BASEL
(VORSTEHER: PROF. ROESSLE)

Ein Beitrag zur Kenntnis des konstitutionellen hämolytischen Ikterus

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

HELENE WERTHEMANN
VON BASEL

1 9 2 7

Typarsatz und Offsetdruck der Polygraphischen Gesellschaft Laupen bei Bern

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT BASEL
(VORSTEHER: PROF. ROESSLE)

Ein Beitrag zur Kenntnis des konstitutionellen hämolytischen Ikterus

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

HELENE WERTHEMANN
VON BASEL

1 9 2 7

Typarsatz und Offsetdruck der Polygraphischen Gesellschaft Laupen bei Bern

Genehmigt von der medizin.
Fakultät der Universität
Basel auf Antrag von
Herrn Prof. Roessle.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546707_0114

Mangels genügender Kenntnis der pathologischen Physiologie der Milz ist eine Einteilung der Milzerkrankungen in solche, bei denen die Milz der primäre Sitz der Krankheit zu sein scheint und solche, bei denen sie sekundär beteiligt ist, vorläufig nicht möglich. Auch eine weiter als heute geförderte Histologie der Milz dürfte nicht genügen, sich in der Vielgestaltigkeit ihrer Krankheiten durchzufinden, zumal individuelle Unterschiede und Dauer der Erkrankung für den Lokalbefund und die Nebenerscheinungen eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Wir sehen hier natürlich ab von den bekannten Reaktionen des Milzgewebes auf die verschiedenen Infektionskrankheiten, auf einfache Blutverluste und die klaren Fälle ihrer Beteiligung an einigen bekannten Blutkrankheiten und rechnen in diesen Zusammenhang nur: den Morbus Banti, die verschiedenen Formen des hämolytischen Ikterus und die Splenomegalie bei Leberzirrhose. Eine wesentliche Stütze für die Auffassung, bei einer Milzkrankheit die Milz als zentralen Sitz der Erkrankung anzusehen, ist die klinische Erfahrung des guten Heilerfolges durch Splenektomie.

Die *Bantische Krankheit* ist von ihrem Entdecker scharf umschrieben worden, doch wurde ihre Selbständigkeit oft und viel angezweifelt (*Mennet, Dürr, Goebel* u. a.). Nur wenige Untersucher erkennen sie an und auch dies nur in Rücksicht auf die geographische Verschiedenheit des Materials (*Eppinger* u. a.).

Am besten studiert ist die *Splenomegalie bei Leberzirrhose,* wenn auch die Auffassungen über das gegenseitige Verhältnis der beiden Erscheinungen stark auseinandergehen. Von vielen Untersuchern wird die Leberzirrhose, von anderen die Splenomegalie als die primäre Schädigung angesehen, doch ist auch die Ansicht, es könne sich um eine Systemerkrankung des retikulo-endothelialen Apparates handeln, in Erwägung zu ziehen.

Beim *familiären hämolytischen Ikterus* ist der pathologisch-anatomische Befund noch verhältnismässig selten aufgenommen worden, während die klinisch beschriebenen Fälle viel reichlicher vertreten sind. Die seltene Gelegenheit, einen sehr lange am Leben gebliebenen *Fall von hämolytischem Ikterus* zu untersuchen, gibt Veranlassung, die vorgeschrittenen Organveränderungen zu beschreiben.

Es handelt sich um einen 1862 geborenen und 1924 gestorbenen Herrn. In der Familienanamnese sind keine Besonderheiten zu verzeichnen, es konnte über ähnliche Krankheiten bei Vorfahren des ledig gebliebenen Patienten nichts in Erfahrung gebracht werden. Der Patient soll bis zum 12. Lebensjahr gesund gewesen sein. Bei Gelegenheit der Erkrankung eines seiner Brüder an Typhus wurde beim Patienten ein Milztumor gefunden, für den keine Erklärung aufzudecken war. Ein Jahr später zeigte Patient einen Ikterus, der, an Intensität wechselnd, zeitlebens bestehen blieb. Es trat später eine Schwellung der Leber auf. Milz- und Lebertumor nahmen trotz regelmässiger Arsenkuren bis zum 54. Lebensjahr des Patienten stets zu. Die Milz, deren Konsistenz in früheren Jahren wechselte, wurde zuletzt steinhart. Für Ascites waren nie Anzeichen vorhanden. Der Patient litt an häufigen Urticaria-Eruptionen mit starkem Juckreiz, im übrigen war er beschwerdefrei und konnte seine Arbeit als Kaufmann in normaler Weise verrichten; erst die im Alter auftretende Schwerhörigkeit hemmte ihn etwas. Herzbeschwerden waren keine vorhanden, in späteren Jahren wurde ihm das Steigen beschwerlich. Auch war geringradiges Oedem am Fuss und Unterschenkel vorhanden. Der Appetit sei stets gut gewesen. Alkoholika seien, auch in grösseren Quantitäten genossen, gut ertragen worden. Es liegen Berichte über verschiedene Blutuntersuchungen vor: es findet sich stets eine geringe Anämie, der Färbeindex schwankt zwischen 0,95 und 1,3. Es wird Anisocytose, Polychromasie, Makro- und Mikro-

cytose, das Vorkommen von Normo- und vereinzelten Megaloblasten sowie basophil punktierten Erythrocyten beschrieben. Die Leukocyten waren meist eher vermehrt, die Mastzellen in normaler Zahl, hie und da kamen Myelocyten im Blutbild vor. Die Untersuchung auf Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische NaCl.-Lösungen zeigte Beginn der Hämolyse bei 0,50%, totale Hämolyse bei 0,38%. Es wurden zeitweise punktförmige Hämorrhagien beobachtet. Die *Wassermann*-Reaktion war stets negativ. Der Urin sei von dunkelgelber bis roter Farbe, der Stuhl weissgrau, fettig gewesen. Der Patient starb ganz unerwartet rasch.

Die von Herrn Professor *Roessle* vorgenommene *Sektion* (Sektion Nr. 154/24 des patholog. Instituts der Universität Basel) ergab folgenden Befund:

Leiche eines gut mittelgrossen, eher schlanken Mannes, in mittlerem Ernährungszustand. Muskeln mässig, steile Stirn und Kurzschädel (Umfang 51,5 cm), Haare blond, Augen vorstehend, Bindehäute ikterisch, Iris braun, Pupillen beidseitig mittel. Geschlechtliche Behaarung gehörig, Genitale o. B., Totenstarre schwach (Sektion 4—5 Stunden p. m.). Am Rücken wenig Totenflecken. Links vom After am Gesäss ein grösseres, gestieltes Hauthorn, sonst zahlreiche Pigmentflecken und flache Warzen. Behaarung regelrecht, Zähne unten und oben z. T. künstlich ersetzt. Rechts über dem Leistenband im Unterhautzellgewebe ein bewegliches Fibrom von harter Beschaffenheit und gut Bohnengrösse. Am linken Unterschenkel eine rote, dünne Hautstelle, rechts leichte, teigige Anschwellung. Am linken 4. Finger ein Mangel oder Verstümmelung des Endgliedes (nach Angabe Verletzung).

Die Leber ist braungrünlich, derb und überragt mit plumpem Rand den Rippenbogen. Die Milz reicht als knorpelharte und handbreite Geschwulst vom Netz bedeckt und mit ihm verwachsen bis in die Gegend des Nabels, nach Lösung des Netzes sieht man ihre untere Hälfte in eine weisse, zuckergussartige Masse verwandelt, sie setzt sich mit einer narbenartigen Kerbe gegen die weniger schwartig verdickte Kapsel der übrigen Milz ab. In der Gegend der Niere fühlt man eine weitere Geschwulst. Die Milz ist fast nicht beweglich. Im kleinen Becken kein Erguss.

Das Zwerchfell steht ziemlich hoch, die Rippenknorpel sind ziemlich leicht schneidbar, desgleichen die sehr brüchigen Rippenknochen und das Brustbein, dessen grosse Poren von quellendem dunkelrotem Mark erfüllt sind. In den Pleurahöhlen ist etwas blutig-ikterisch-seröse Flüssigkeit. Pleura glatt und glänzend. Bauchdecken und Nabelvenen sowie Azygos nicht übermässig weit, letztere aber doch stark gefüllt. Rechts und links neben der Wirbelsäule sind weiche Geschwülste, die unterste im Zwerchfell-Rippen-Wirbelsäulenwinkel von Apfelgrösse, sie lassen sich von der porösen Wirbelsäule abschneiden, erstrecken sich mit ihren weichen, dunkelroten, knochenmarkähnlichen Massen in die intervertebralen Löcher; kleinere solche Ansammlungen unter der Knochenhaut der Rippen, teilweise von flachen Blutergüssen nicht zu unterscheiden. Die linke Lunge ist etwas verwachsen, im Herzbeutel etwas reichlich

seröse Flüssigkeit. Das Herz ist fettreich, desgleichen das Mediastinum (ohne Thymusdrüse).

Das *Herz* ist gross, etwas schlaff, enthält sehr reichlich Cruormassen und flüssiges Blut, es sammelt sich überhaupt sehr viel Blut (äusserlich eher Blutarmut). Die Klappen richtig, zart, die Mitralis etwas leistenartig verdickt, Sehnenfäden schlank und zart. Annulus fibrosus stark, ganz verkalkt, auf den Aortenklappen kleine festsitzende Auflagerungen, die Klappen etwas undurchsichtig und dick. Kranzgefässe: der vordere, absteigende und der horizontale Ast des linken sehr eng und kalkig, der rechte fast gut, ein überzähliger rechter eng und schwach verändert. Fettgrenze unscharf, Muskel bräunlich, mit kleinen weissen Streifen, aber ohne eigentliche Narben, im Septum deutlich trüb. Aorta nur im Bogen etwas hart und uneben, im Bauchteil auch o. B. Carotiden etwas weit und steif.

Halsorgane. Die Zunge o. B., Rachen o. B. Tonsillen glatt und rötlich, schwach narbig. Schildknorpel verknöchert. Oesophagus enthält Speisereste, Schleimhaut etwas angedaut. Luftröhre, Bronchien und Kehlkopf o. B., nur in den mittleren Bronchien etwas zu reichlich glasiger Schleim. Schilddrüse eher klein, symmetrisch, bindegewebsreich, gallertarm. Bronchialdrüsen mittelgross, mässig schiefrig, keine Kalkherde. Supraklavikulardrüsen o. B.

Die *Lungen* sind mittelgross, unten leicht gebläht, überall lufthaltig, keine Narben, keine Blutungen, Saftgehalt nicht vermehrt.

Milz: Länge 30 cm, Breite 15 cm, Höhe 12 cm, grösster Umfang 43 cm, Gewicht 3330 g. Die Milz ist von plumper Form, hart, die Milzarterie ist enorm weit, fingerdick, hart, Milzvene weit, aber zartwandig, nur an der Einmündungsstelle in die Pfortader mit einer leicht verdickten Intimaplatte. Die Schnittfläche zeigt dunkelrote, feste gleichförmige Pulpa, in der die kalkig anzufühlenden verzweigten Trabekel als gelbe Streifen zu erkennen sind.

Pankreas fest, blutreich, nicht pigmentiert, mittelgross, epigastrische Drüsen gross, geschwollen, dunkelbraun-graurot.

Magen im Verdauungszustand; sein Inhalt ist sehr saurer Speisebrei, Schleimhaut feinkörnig, rosarot, Duodenum enthält Galle und Speisebrei. Die Gallenwege sind erweitert.

Die *Gallenblase* ist gross, ganz mit kleinen Steinen gefüllt.

Die *Leber* ist gross, plump, hart, feinkörnig, Schnittfläche feinst gefeldert, spielt in braungrünen und braunrötlichen Feldern, Bindegewebe nicht sichtbar, das Gewebe knirscht laut beim Schneiden.

Die linke *Niere* ist stark vergrössert, in Dicke und besonders in Länge; sie ist in einen grossen Komplex von Zysten umgewandelt, die braune und seröse Flüssigkeit enthalten. Spärliche düsterrote Parenchymreste, die aus Mark und Rinde bestehen. Nierenbecken eng, Harnleiter schlank, einfach, auch rechts.

Die rechte Niere ist übergross und leicht ausschälbar, Oberfläche glatt, Schnittfläche dunkelrot, Gewebe steif, klar gezeichnet. Keine Zysten. Keine sonstigen Anomalien.

Harnblase: eng, Schleimhaut o. B.

Genitale: Prostata gut mittelgross, etwas rot, Samenblasen gehörig, braun, Hoden knapp mittelgross, stark rotgrau, sonst o. B.

Linke *Nebenniere* sehr platt, rechts von gehöriger Form, dunkelrot, Mark graurot, fest; Rinde fettlos.

Darm o. B. Gekröse und Mesenterialdrüsen o. B., Wurmfortsatz fast ganz obliteriert.

Knochenmark (Femur): bildet im weiten dünnen Schaft eine grosse, weiche, schwarzrote Masse.

Schädel dünn porös, leicht, infolge sehr dunkelroter Beschaffenheit der

Diploe schimmert diese stark durch. Form wie beschrieben abnorm. Basisrelief ziemlich tief. Carotiden starr, die übrigen Hirnarterien ganz zart, Windungen ausgeprägt, regelmässig. Schädel von der schlaffen, innen glatten Dura lösbar, Stirnbein sehr kurz, Brücke klein, Kammern weit, Ependym eine Spur körnig, Liquor klar, Adergeflecht graubräunlich, am Ependym mehr wie sonst festgewachsen. Schnittflächen alle klar.

Organgewichte: Milz: 3330 gr, Leber 2700 gr.

Diagnose:

Hypertrophische Leberzirrhose mit hochgradiger, derber Milzschwellung (Induration mit Kalk- und Eiseninkrustationen der Trabekel, Perisplenitis cartilaginea). Enorme Sklerose der Milzarterien. Rote Hyperplasie des Knochenmarks. Leichter Ikterus. Turmschädel. Leichter Exophthalmus. Chronische Hyperplasie der portalen Lymphknoten. Subperiostale Myelome der Wirbelsäule. Osteoporose. Linksseitige Zystenniere, vikariierende Hypertrophie der rechten Niere. Gallensteine. Herzhypertrophie. Coronarsklerose (plötzlicher Herztod!). Verdauungszustand. Zahlreiche Naevi der Haut. Hauthorn des Gesässes. Fibrom der Bauchdecken. Geringe alte Lungenverwachsungen. Netzverwachsung mit Milz. Kompression (chronische) der Unterlappenbasis.

Mikroskopische Untersuchung:

Das Material wurde in Formol und Zenker fixiert und sowohl Gefrierschnitte als auch in Paraffin eingebettete Schnitte folgenden Färbemethoden unterzogen: Hämatoxylin-Eosin, *Weigert-van Gieson, Weigert*-Elastin, *Weigert*-Fibrin, Kongorot, Sudan, Eisenreaktion, *Unna-Pappenheim,* Trichrom-Anilinblau, *Lepehne.* Es wurde dabei der Zweck verfolgt, eventuelle Unterschiede der Färbbarkeit unter den roten Blutkörperchen im mikroskopischen Schnitt sichtbar zu machen.

Milz.

Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Die Milzkapsel ist etwas verdickt, ohne Entzündung. Die Trabekel stark verbreitert, einander zum Teil auffällig genähert, mit homogenisiertem Bindegewebe; sie enthalten büschelartige und balkige Pigmentschollen. Die

in den Trabekeln verlaufenden Gefässe sind infolge Kalkinfiltration meist von einem bei H+E-Färbung blau erscheinenden Mantel umgeben und diese Eisen- und Kalkablagerungen erstrecken sich bis zum Lumen des Gefässes, an dieser Stelle fehlt das Endothel. Die Pulpa ist ungeheuer blutreich, sie enthält fast nur Erythrocyten, während myeloische Elemente kaum vorhanden sind. Das Pulparetikulum ist überzart, in den Retikuloendothelien ist etwas Hämosiderin nachzuweisen. Fremde Zellelemente fehlen. Die Venensinus sind völlig zusammengefallen und bilden schmale, schlauchartige Stränge mit vorstehendem, manchmal fast drüsenartigem Epithel. Die scharf begrenzten Follikel sind an Zahl eher vermindert, es ist keine Bindegewebsvermehrung in ihnen nachzuweisen, doch erscheint das Retikulum leicht hyalin, wie auch die Wand der Follikelarterien teilweise hyalin umgewandelt ist. Bei *Weigert*-Fibrinfärbung und schwacher Differenzierung zeigen die in den Trabekeln enthaltenen oben erwähnten Kristalle eine oberflächlich blaugefärbte Hülle. An den als bläuliche Kugeln erscheinenden Erythrocyten sind dabei ausser Grössenunterschieden keine Differenzen nachzuweisen. *Van Gieson*, Elastin, Trichrom-Anilinblau, *Lepehne*-, Sudan- und Kongorotfärbung lassen keine weiteren Milzveränderungen mehr erkennen. Bei der Berlinerblaureaktion können mehrere Pigmentierungen unterschieden werden: einmal blau-grüne, körnige Pigmentierung in der Pulpa, dann rein blaue, diffuse in den Trabekeln, dann schollige, braune in der Pulpa und endlich hämochromatotische, nicht reagierende in den Gefässwänden.

Leber.

H+E-Färbung.

Es findet sich eine Verbreiterung und eine Verdichtung der Glissonschen Kapsel, von der aus sich kurze Narbenstränge zwischen die Leberzellbalken erstrecken. Die Leberläppchen sind von ungleicher Grösse, im ganzen eher vergrössert. Das Leberparenchym ist umgebaut, die Leberzellen von verschiedener Grösse, enthalten häufig zwei Kerne. Es finden sich Zeichen der Stauung, die roten Blutkörperchen sind oft klein, wie zerknittert, doch ohne deutliche Unterschiede der Färbbarkeit. Blutbildungsherde sowie Phagocytose von Erythrocyten und Erythrocytentrümmern in Stern- und Leberzellen fehlen. Gallengangsveränderungen und Gallenthromben sind nicht vorhanden, dagegen fehlen geringgradige Gallengangswucherungen nicht. Es findet sich Hämosiderin in der Glissonschen Kapsel, im Narbengewebe, in den Leberzellbalken, hier hauptsächlich axial gelagert, in Kapillarwand und Sternzellen und selbst in den Endothelzellen der Zentralvenen. Die Leberzellen sind von verschiedenem Pigmentgehalt. Bei Berlinerblaureaktion lässt sich das eben beschriebene Pigment vom ebenfalls vorhandenen eisenfreien, hämochromatotischen Pigment unterscheiden; dasselbe ist in der Glissonschen Kapsel in Form von gelblichen Schollen zu erkennen. Ikterisches Pigment ist kaum nachweisbar. In den Kapillaren finden sich eigenartige, grosse, freiliegende wie eingestopfte Zellen mit exzentrischem, plumpem Kern und dichtem, dunkelrotem Protoplasma, sie sind wohl am ehesten als verschleppte Milzendothelien aufzufassen. Im Sudanpräparat kann nur läppchenweise ganz feintropfiges Fett dargestellt werden. Bei Trichrom-Anilinblaufärbung fällt die verschiedene Färbbarkeit der Erythrocyten auf, die nicht von der zufälligen Lage derselben im Schnitt abhängig ist.

Epigastrischer Lymphknoten.

H+E-Färbung.

Kapsel und allgemeiner Aufbau sind gehörig, in den Sinus und in den Randteilen der Lymphstränge finden sich neben reichlich sessilen Wandelelementen sehr grosse Mengen von freien Rund- und Spindelzellen, die rote Blutkörperchen und reichliches Hämosiderin enthalten. Auch freie rote Blutkör-

perchen sind ziemlich zahlreich in den Sinus vorhanden, ausserdem freies Blutpigment in Sinus und Randteilen der Follikelstränge (letztere sind von normaler zelliger Zusammensetzung). Abgehende grosse Lymphgefässe enthalten fast zellfreie Lymphe ohne abnorme Beimengungen. Eisenfreies Pigment findet sich in der Kapsel und in den Blutgefässwänden der Trabekel. Die Sudanfärbung lässt keine Verfettung erkennen.

Im *portalen Lymphknoten* dieselben Veränderungen.

Tonsille.

H+E-Färbung.

Ausser sehr vereinzelten Narben im lymphoiden Gewebe und einer kleinen epithelialen Zyste aus abgeschlossener Krypte nichts Besonderes. Es finden sich vereinzelte kleine Blutaustritte und etwas Hämosiderose. Benachbarte Schleimdrüsen sind ohne Veränderung, speziell ohne hämochromatotische Pigmentierung. Im Triohrom-Anilinblau-Präparat nichts von Bedeutung.

Knochenmark.

H+E.- und Giemsa-Färbung.

Es findet sich fast kompakte Hyperplasie mit wenig eingestreuten Fettzellen. Es sind alle gewöhnlichen myeloischen Elemente vertreten, doch überwiegen diejenigen des erythropoetischen Apparates. Abnorme Zellformen sind höchstens an Erythroblasten festzustellen, die in sehr verschiedener Grösse auffindbar sind. Riesenzellen sind eher reichlich, Hämosiderose beträchtlich.

Rippe.

H+ E-Färbung.

Es lässt sich eine starke, einfache Osteoporose erkennen. Im Knochenmark viel Phagocytose, viele kleine Erythroblasten. Im Periost an einzelnen Stellen Hämosiderinablagerungen.

Schädel.

H+ E-Färbung.

Es findet sich starke Osteoporose, eine Vermehrung der Diploe auf Kosten der Aussenwände.

Myelome.

H+E-Färbung.

Es handelt sich um ein Knochenmarksgewebe vom Typ eines stark hyperplastischen, stromaarmen, unmässig durchbluteten roten Marks, es finden sich grosse Haufen von Blutpigment, daneben alle Formen der Knochenmarkszellen: Myelocyten, Riesenzellen, eosinophile Zellen, zahlreiche siderofere, weniger globulifere Zellen, doch überwiegen einkernige, kleinere Elemente, die am ehesten als Erythroblasten aufzufassen sind. Das Myelom zeigt an wenigen Stellen Andeutung einer Kapsel, doch verliert es sich stellenweise in das umgebende Fettgewebe, so dass dieses von myeloischen Elementen durchsetzt erscheint, ein dem Myelom anliegender Lymphknoten ist vollständig unbeteiligt.

Schilddrüse.

H+E-Färbung.

Die Drüse ist im allgemeinen von regelrechtem Bau, die Follikel sind von sehr verschiedener Grösse, das Epithel regelmässig kubisch, der Inhalt reichlich kolloid, manchmal zentral aufgehellt oder konkremenartig geschichtet, zu-

weilen bläulich, kalkig. Arterien unverändert, keine Infiltrate, Blutkörperchen ohne Besonderheiten, im Drüsenbindegewebe findet sich hämochromatotisches Pigment.

Pankras.

H+E-Färbung.

Im allgemeinen Parenchym unverändert, nur an wenigen Stellen leichte Sklerose und lokale Atrophie der Acini, ohne Hämosiderose. Im Stützgerüst ist viel hämochromatotisches Pigment zu erkennen. Arterien und Inseln o. B.

Nieren.

H+ E-Färbung.

Rinde und Mark sind ohne stärkere Veränderung. Glomeruli und Kapillaren enthalten viel braungefärbtes Blut. Arterien und Bindegewebe sind von normaler Beschaffenheit. Die Harnkanälchen der Rinde enthalten etwas krümeliges Material, ihr Epithelbesatz ist ziemlich gleichmässig, der Bürstensaum grösstenteils erhalten. Die Epithelien der Henleschen Schleifen sind feintropfig verfettet, an Schaltstücken findet sich scholliges Pigment in den Epithelzellen. Eisenreaktion negativ.

Nebennieren.

H+ E-Färbung.

Normaler Aufbau von Rinde und Mark; in der äussern Kapsel sind pigmentierte Bindegewebszellen, im Nebennierenmark stellenweise Rundzellenanhäufungen. Die innern Rindenschichten sind mässig stark pigmentiert.

Im *Trichrom-Anilinblau*-Präparat nichts Besonderes.

Hoden.

H+E-Färbung.

Abgesehen von gruppenweiser hyaliner Verödung einzelner Kanälchen, finden sich gehörige Verhältnisse des spermatogenen Epithels, welches in voller Funktion ist. Die Zwischenzellen sind reichlich, bisweilen in geschlossenen Nestern vorhanden, oft braunes Pigment enthaltend. Ähnliches Pigment wird in Bindegewebszellen angetroffen. Die Kapsel ist etwas verdickt, die roten Blutkörperchen ohne Besonderheiten.

Magen.

H+E-Färbung.

Es findet sich eine mässige chronische Gastritis mit wechselnder Hypertrophie und Atrophie der Schleimhaut, im Interstitium der Schleimhaut viel lymphoide Rundelemente von einheitlicher Art. Die muscularis mucosae ist stark pigmentiert, die äussere Muskelwand frei von Pigment.

Dünndarm.

H+E-Färbung.

Das Epithel ist nicht überall erhalten (postmortale Abschilferung). Die zellige Zusammensetzung des Stromas ist richtig, die Drüsenfundi von normaler Beschaffenheit. Im Zottenstroma finden sich vereinzelte eosinophile Elemente. Braunes hämochromatotisches Pigment ist vorwiegend in der Längsmuskelschicht enthalten.

Diekdarm.

H+E-Färbung.

Es findet sich eine starke Becherzellbildung, im übrigen eine normale zellige Mischung im Stroma, vielleicht etwas viel eosinophile rundkernige Elemente. Die Darmmuskulatur ist hier nicht pigmentiert.

Lipom.

H+E-Färbung.

Typischer Aufbau aus Fettgewebe, die Kapsel, soweit im Schnitt vorhanden, zart.

Die Berechtigung, im vorliegenden Fall die Diagnose auf konstitutionellen hämolytischen Ikterus zu stellen, scheint mir im Verlauf der Krankheit und in den pathologisch-anatomischen Befunden zu liegen.

Es fehlt hier allerdings ein Nachweis über ähnliche, in der Familie vorkommende Fälle, doch würde sich vielleicht bei genauer Untersuchung der Familienglieder zum mindesten eine Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegen hypertonische NaCl-Lösungen nachweisen lassen. Es sind verschiedentlich Fälle beschrieben worden (*Gänsslen, Zipperlen und Schütz, Curschmann, Schüpbach*), wo erst durch manifeste mit Ikterus einhergehende Erkrankung eines Familiengliedes bei anderen daraufhin untersuchten Verwandten sich eine Blutveränderung im obigen Sinne zeigte, ohne dass die betreffenden Personen irgendwelche Beschwerden oder äusserlich erkennbare Zeichen ihres Zustandes aufgewiesen hätten. Andererseits hat auch schon bei Fällen von Turmschädelbildung ohne Ikterus die Untersuchung auf Resistenz der roten Blutkörperchen gelegentlich eine Verminderung gegen hypotonische NaCl-Lösungen ergeben und so die Diagnose auf hämolytischen Ikterus erlaubt (*Barkan*).

In solchen Fällen wie dem unsrigen, wo infolge des Fehlens weiterer Fälle in der Familie mit der Möglichkeit sporadischer Genese gerechnet werden muss, kann nicht wohl von familiärem hämolytischem Ikterus gesprochen werden. Die einfache Bezeichnung „hämolytischer Ikterus" wäre aber missverständlich. Um auszudrücken,

dass es sich um eine endogene, wohl auf innerer Fehlbildung beruhende Form handelt, wollen wir im folgenden von konstitutionellem oder dyshämischem hämolytischem Ikterus sprechen.

Das Fehlen von Beschwerden sowie die wechselnde Intensität des Ikterus bei unserem Falle geht vielen in der Literatur beschriebenen Krankheitsbildern parallel, wo die Patienten im Sinne *Chauffards* „mehr ikterisch als krank waren".

Der schon im 12. Lebensjahr gefundene Milztumor, der vielleicht schon vorher bestanden hatte, zeigte eine wechselnde Konsistenz, aber im ganzen doch eine stetige Grössenzunahme. Der Ikterus blieb vom 13. Lebensjahr an bestehen. Das frühe Auftreten des Milztumors ist typisch im Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus, es sind Fälle von *Beck* und *Resch* veröffentlicht, wo Ikterus und Milzvergrösserung schon im Säuglingsalter (mit 5 Monaten und mit 3 Wochen) beobachtet wurden.

Die mit der Milzvergrösserung gleichzeitig fortschreitende Leberschwellung ist keine konstante Erscheinung beim hämolytischen Ikterus, es wird jedoch von verschiedenen Autoren (*Eppinger, Mosse, Schüpbach, Stolowizki*) eine Vergrösserung ohne zirrhotische Veränderung der Leber beschrieben; nur ein Fall von *Eppinger,* ein Fall von *Schüpbach* und ein Fall von *Rosenberg* sollen eine beginnende Zirrhose gezeigt haben. Bei einem Fall von hämolytischem Ikterus, den *Heilmann* veröffentlichte, war histologisch eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes erkennbar, bei einem Fall von *Diehl und Wohlwill* eine Zellanhäufung in periportalen Bindegewebe, denselben Befund erhob *König. In unserm Fall* finden sich Veränderungen, die im Sinne einer beginnenden Zirrhose gedeutet werden müssen.

Die in unserem Fall vorliegende chronische Hyperplasie der portalen Lymphknoten gehört nicht zum typischen Bild. Es wird nur von *Götzky und Isaac* ein

Fall von allgemeinem Lymphatismus in Verbindung mit hämolytischem Ikterus beschrieben.

Die dunkle Farbe des Urins entspricht den bekannten Beobachtungen, die Entfärbung des Stuhles dürfte wohl auf die gleichzeitig bestehende Cholelithiasis zu beziehen sein. Auch können die Urticaria-Eruptionen in demselben Sinne gedeutet werden.

Das Vorkommen von Gallensteinbildung wird beim hämolytischen Ikterus häufig beschrieben. Ihre Enstehung wird von den meisten Autoren im Sinn eines vermehrten Blutabbaus mit hierdurch bedingter Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung und Viskosität und einer Übersättigung mit gallensauren Salzen gedeutet *(Stolowizki, Schüpbach, Nonnenbruch, Eppinger, Gänsslen* u. a.).

Eine besondere Stütze für die Diagnose „hämolytischer Ikterus" bildet der Blutbefund. Die leichte Anämie und das rote Blutbild entsprechen den Angaben in der Literatur. Die Herabsetzung der Resistenz gegen hypotonische NaCl-Lösungen, die fast allgemein als eine „conditio sine qua non" für die Diagnose gefordert wird, ist hier deutlich ausgesprochen. Eine eigentliche Mikrozytose, die von *Schittenhelm* und *Nägeli* nur dann als diagnosebestärkend angesehen werden darf, wenn das Volumen der Blutzellen im Verhältnis zur verkleinerten Oberfläche gross ist, fehlt in unserem Fall.

Differentialdiagnostisch käme ein Morbus Banti und eine hypertrophische Leberzirrhose in Betracht. *Gegen Morbus Banti* spricht zunächst vom klinischen Standpunkt aus der langsame Verlauf des Leidens, auch ist die Leber nur im zweiten Stadium des Banti vergrössert, später im dritten Stadium hingegen verkleinert, und es treten häufig Magen-Darmblutungen in den Vordergrund des klinischen Bildes. Im Blute fehlen die kernhaltigen roten Blutkörperchen, vor allem ist die Resistenz der Erythrocyten nicht herabgesetzt. Der bei beiden Erkrankungen vorkommende Milztumor und die übrigen Organveränderungen sind histologisch sehr verschieden. *Banti* be-

schreibt in seiner Originalarbeit die Milz als gross, mit glatter Kapsel, fester roter Schnittfläche, das Retikulum der Pulpa zeigt Fibroadenie, d. h. eine Faserverdickung, die nur enge Maschen zwischen sich lässt, das lymphatische Stroma bleibt retikulär, adenoid, aber es wird fester, fibröser. Die Follikel sind teils normal, teils fibroadenisch entartet, und zwar beginnt der fibroadenische Prozess in unmittelbarer Umgebung der Pinselarterien. Kapsel und Trabekularsystem sind manchmal unverändert, manchmal verdickt. Die Leber zeigt je nach dem Krankheitszustand normale Beschaffenheit bis zur Ausbildung einer atrophischen Zirrhose. Die vena lienalis weist eine sklerosierende Endophlebitis auf, ein Prozess, der in späteren Stadien auf die vena portae und die vena mesentericae übergreift. Das Knochenmark ist gereizt. In einer späteren Veröffentlichung fügt *Banti* noch weitere Einzelheiten bei: die Milzfollikel enthalten hyaline Schollen, die Gefässe sind teilweise thrombosiert. Die Venensinus der Pulpa sind von hohen Endothelzellen ausgekleidet, die oft stark ins Gefässlumen vorspringen können. In der Pulpa findet sich manchmal Riesenzellbildung. *Dürr* verlangt ausserdem eine Sinushyperplasie, d. h. Sinus mit rundem Querschnitt und starrer Wand, dann eine Trabekelaufsplitterung, d. h. ein fingerförmiges Übergreifen des Trabekularsystems in das Pulpagebiet. Es können trabekuläre Hämatome durch Einrisse in die Gefässwand auftreten.

Die hypertrophische Leberzirrhose mit Splenomegalie zeigt eine viel kürzere Krankheitsdauer und einen progressiven Charakter. Es kann auch hier ein grosser Milztumor in verhältnismässig frühem Alter auftreten, doch lässt sich die Unterscheidung durch die mikroskopische Untersuchung leicht durchführen. Der Milztumor bei der hypertrophischen Leberzirrhose ist nach der bisherigen Darstellung in der Literatur vor allem durch Stauung bedingt. Kapsel und Trabekel sind nicht wesentlich verdickt, die Milzfollikel sind unregelmässig, doch fehlt die periarterielle,

gleichmässige Fibroadenie. Die auch hier auftretende Bindegewebsvermehrung in der Pulpa ist mehr herzförmig und geht nicht von den Follikeln aus. Im übrigen ist die Pulpa hyperplastisch mit zelliger Proliferation und darauf folgender Bindegewebsvermehrung. Es soll sich Eisenpigment in den Trabekeln und längs der Retikulumfasern finden. Die Gefässe zeigen endarteriitische Wucherungen und häufig Vermehrung der elastischen Fasern. Trabekuläre Hämatome wurden auch hier beobachtet *(Eppinger, Christeller und Puskeppelies, Rotter)*.

Es fehlt *in unserem Fall* die für Morbus Banti typische Fibroadenie der Milz, die Endophlebitis der vena lienalis und die bei dieser Erkrankung auftretende atrophische Leberzirrhose. Andererseits ist Anschoppung der Pulpa mit Blutkörperchen und mit Blutpigment in so starkem Masse wie in unserem Fall bei Morbus Banti nie beschrieben worden. Der Milztumor bei Leberzirrhose weist weite Venensinus und Bindegewebesvermehrung der Pulpa auf, während in unserem Fall die Enge der Venensinus und vor allem die enorme Blutfülle der Pulpa ein davon verschiedenes Bild darbieten.

Es lässt sich also wohl in unserem Fall ein Morbus Banti und eine Splenomegalie bei Leberzirrhose ausschliessen.

Für einen *Bronze-Diabetes*, welcher wegen der neben der pigmentierten Leberzirrhose nachgewiesenen Hämochromatose in Erwägung gezogen werden muss, sind Leber- und Pankreaszirrhose zu wenig ausgesprochen, ganz abgesehen von dem Fehlen der Hautpigmentierung und des Diabetes. Lehrreich ist jedoch der Befund einer Hämochromatose bei dyshämischem hämolytischem Ikterus immerhin.

Überblicken wir die in unserem Falle gefundenen Organveränderungen, so ist sicher die schwerste Erkrankung an der Milz zu finden. Beim Versuch, eine Erklärung für die *Pathogenese* des hämolytischen Ikterus zu finden, wurden zwei Theorien aufgestellt. Viele Unter-

sucher (*Minkowski, Banti, Eppinger* u. a.) sind der Ansicht, dass Hyperaktivität der Milz beim Zustandekommen des hämolytischen Ikterus schuld sei. Es steht dieser Theorie von der Hypersplenie diejenige gegenüber, welche die Schuld in der Minderwertigkeit der Erythrocyten sucht, so dass selbst durch eine normal abbauende Milz dauernd zuviel Blut zerstört wird. Im Laufe der Zeit Zeit wird sich die Giftwirkung auf die Leber und eine Reparationswirkung des erythropoetischen Systems geltendmachen. Nach den pathologisch-anatomischen Befunden unseres Falles ist es sehr schwierig zu entscheiden, welcher der zwei Theorien der Vorzug zu geben sei. Klinisch war eine mangelhafte Beschaffenheit der Erythrocyten deutlich nachweisbar, doch findet sich pathologisch-histologisch ausser wenigen Färbeunterschieden kein greifbarer Anhaltspunkt für eine Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen. Einzig auffällig ist es, dass die für die Milz normalerweise bekannte Erythrorrhexis auch im Knochenmark vorkommt. Die Leberzirrhose darf wohl als Folge des dauernd vermehrten Blutabbaues, die Myelome als sekundäre Blutbildungsstätten aufgefasst werden.

Seit das Krankheitsbild von *Minkowski* zum ersten Male erkannt wurde, ist es von sehr vielen Untersuchern näher studiert worden. Es finden sich aber neben zahlreichen klinisch beschriebenen Fällen nur verhältnismässig wenig *pathologisch-anatomisch* genau angegebene *Befunde.* Mikroskopische Berichte über splenektomierte Milzen geben *Doll, König, Banti Graf, Helly* und *Freymann,* Beschreibungen der anderen Organveränderungen bei zur Sektion gekommenen Ikterusfällen veröffentlichen *Beutler, Dick, Diehl und Wohlwill, Eppinger, Heilmann, Nonnenbruch, Resch, Christeller und Puskeppelies, Rosenberg.*

Bei Vergleich der histologischen Berichte untereinander und mit den Befunden unseres Falles findet sich Übereinstimmung im Verhalten der Milzveränderung insofern, als Blutfülle der Milzpulpa, Enge der Venensinus und teilweiser bis totaler Schwund der Milzfollikel überall vorkommen. Es wechseln der Pigmentgehalt der Milz

und die Milzgefässveränderungen; in der Leber geben nur wenige Untersucher (*Eppinger, Schüpbach* und *Rosenberg*) Gewebsveränderungen im Sinne einer beginnenden Zirrhose an. Bei unserem Fall ist noch besonders auf die in Milz, Leber, Pankreas, Magen, Dünndarm, Hoden und Schilddrüse vorkommende hämochromatotische Pigmentierung aufmerksam zu machen.

Es sind doch wohl alle, nach ihrem pathologisch-anatomischen Befund oft sehr verschieden erscheinenden Fälle, unter sich identisch, und es stellt sich die Frage, ob wir die Unterschiede als Folge einer verschieden langen Krankheitsdauer auffassen dürfen. Ich lasse deshalb einige genauere histologische Berichte von pathologisch-anatomisch beschriebenen Fällen folgen.

So berichtet *Banti* über einen Fall von Splenektomie bei hämolytischem Ikterus nach 15jähriger Beobachtungszeit; *Resch* über einen zur Sektion gekommenen Fall nach 3jähriger, einen anderen Fall nach $6^1/_2$jähriger Krankheitsdauer; *Heilmann* über einen Patienten, der seit Geburt gelb gewesen und mit 53 Jahren zur Sektion kam; *Eppinger* über einen 45jährigen, seit Geburt ikterischen Mann und dessen Tochter, die mit 19 Jahren splenektomiert wurde; *Diehl und Wohlwill* über einen zwei Jahre lang beobachteten Patienten. Ich erwähne aus den diesbezüglichen Veröffentlichungen diejenigen Angaben, die mir auch zum Vergleich mit unserem Fall wichtig scheinen.

Banti: Splenektomie bei einer 41jährigen Patientin, die seit ihrem 26. Jahr an starker Anämie, leichtem Ikterus und häufigen Diarrhoen litt. Die in allen Durchmessern vergrösserte Milz wiegt 1,580 kg, der histologische Befund zeigt normale Kapsel und Trabekel, keine Entartung der Follikel, keine Veränderung der Gefässe, insbesondere auch nicht der Venensinus; es findet sich gelbes Pigment in Pulpa, stellenweise auch zwischen Trabekeln und Pulpa und in den Follikeln. Die Lymphdrüsen des Milzhilus enthalten in Mark und Rinde viel rote Blutkörperchen und Makrophagen mit Blutpigmentresten.

Resch berichtet über einen 8jährigen Knaben, der seit dem 6. Lebensjahr Ikterus und Milztumor aufwies, mit 8 Jahren splenektomiert wurde und 2 Tage post operationem starb; weiter über einen Vetter dieses Patienten, der vom 18. Monate an ikterisch war und mit 8 Jahren starb. Bei beiden Fällen lautet der histologische Befund ähnlich. Die Pulpa ist blutreich, die Venensinus zusammengedrückt, Plasmazellen und Erythrophagen fehlen in der Pulpa, das Bindegewebe im Pulpareticulum ist nicht vermehrt, die Follikel sind klein und gegenüber der Norm an Zahl vermindert, die Gefässe ohne Veränderung; es finden sich keine perivaskulären Blutungen in den Trabekeln, Eisen ist durch Turnbullfärbung in der Peripherie der Follikel und unter der Milzkapsel in mässiger Menge nachweisbar. Die Leber zeigt beim ersten Fall nur Eisenpigment in Leber- und in Sternzellen, sonst keinen Umbau, beim zweiten Fall wenige Nekroseherde. Das Knochenmark lässt Hyperaktivität der Erythropoese erkennen. Die Lymphdrüsen sind ohne pathologischen Befund. Der zweite Fall zeigt die Kombination von Turmschädel mit dem Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus.

Der von *Heilmann* veröffentlichte Fall betrifft einen 53jährigen Patienten, der infolge der Splenektomie zur Sektion kam. Seit früher Jugend bestand Ikterus und Anämie. Die Milz wog 670 gr, sie war in allen Durchmessern vergrössert, die Kapsel war weisslich verdickt, die Schnittfläche dunkelblaurot, dicht, derb, die Follikel und Trabekel makroskopisch nicht erkennbar. Der mikroskopische Bericht lautet auf Blutreichtum der Pulpa, enge Sinus mit hohem Endothel, kleine Follikel ohne Keimzentren, verdicktes Reticulum, Wandverstärkung der in den Follikeln gelegenen Arterien, Pigment findet sich in Körnchen und Klumpen in der Pulpa intra- und extrazellulär, in den Trabekeln streifig längs der Fasern angeordnet.

Eppinger veröffentlicht die Krankengeschichte eines

45jährigen Patienten, der seit Geburt ikterisch, infolge einer Pneumonie starb. Die Milz ist plump, derb, sie wiegt 2150 gr, die Schnittfläche ist dunkelrot, feucht, die Trabekel deutlich, die Pulpa ist blutreich, die Sinus eng, die Follikel spärlich, an den Gefässen fehlt das Endothel, der Blutstrom ist in Verbindung mit den elastischen Fasern, in der Gefässcheide findet sich viel Blut. Eisen ist reichlich extra- und intrazellulär vorhanden. Die Leber ist vergrössert, 2330 gr, mässig derb, hellgraubraun, mit unregelmässigen fein- bis grobazinöser Zeichnung. Es findet sich ein Umbau der Leber ohne Bindegewebswucherung. In den zahlreichen und vergrösserten Kupfferschen Sternzellen ist viel Phagocytose nachweisbar. Eisenreaktion ist in Leber- und Sternzellen positiv. Das Knochenmark ist intensiv rot, gereizt. — Die seit Geburt ikterische Tochter dieses Patienten wird mit 19 Jahren splenektomiert; der histologische Befund der Milz entspricht dem oben Mitgeteilten.

Diehl und Wohlwill geben bei der Veröffentlichung ihres Falles — einer 16jährigen Patientin, die nach 2jährigem Ikterus splenektomiert wurde und an den Folgen der Operation starb — gleiche histologische Berichte über die Milz, wie ich sie aus den bisher erwähnten Untersuchungen mitteilen konnte. Neu ist hier nur, dass sich in der Leber eine Zellanhäufung im periportalen Bindegewebe findet, die Arterien und Gallengänge begleitet — das Bindegewebe ist im übrigen nicht vermehrt. Die Verfasser glauben, dass diese Zellanhäufung als Ersatz für die geschädigte Milz aufzufassen sei.

Aus Berichten über andere, meist nur kurz beobachtete Fälle, ist pathologisch-anatomisch nichts Neues mehr zu entnehmen. Die periportale Rundzelleninfiltration der Leber findet sich auch in den Veröffentlichungen von *König* ($1^1/_2$ jährige Krankheitsdauer) und *Dick* ($^1/_2$ jährige Krankheitsdauer). Letzterer beschreibt ausserdem einen Schwund der Leberzellen durch eine Erweiterung und Füllung der Pfortaderkapillaren mit Erythrocyten, eine Ei-

senreaktion der Kupfferschen Sternzellen, einen Grössenunterschied und vereinzelte Zweikernigkeit der Leberzellen.

In unserem Fall, der sich durch seine lange Krankheitsdauer (50 Jahre) denjenigen von *Eppinger* und *Heilmann* veröffentlichten an die Seite stellt, ist die Milzpulpa stark hyperämisch, die Venensinus eng, die Milzfollikel eher an Zahl vermindert, die Milztrabekel verbreitert und die Gefässveränderungen im Sinne der Kalk- und Eiseninkrustationen besonders auffällig. Die Leber ist deutlich zirrhotisch, die Hämochromatose in Milz, Leber, Pankreas, Magen, Dünndarm, Hoden und Schilddrüse ausgesprochen.

Wir wollen nun noch kurz auf die am meisten auseinandergehenden Befunde, den Pigmentgehalt und die Gefässveränderungen in der Milz und auf den Bau der Leber eingehen.

Was die *Gefässveränderungen* anbetrifft, so beschreibt *Heilmann* nach 53jähriger Beobachtungszeit — die längste bisher bekannte Krankheitsdauer — eine Wandverdickung der in den Follikeln gelegenen Arterien. *Eppinger* gibt bei seinem 45 Jahre lang beobachteten Patienten ein Fehlen des Gefässendothels und eine Berührung des Blutes mit der elastischen Wandschicht an. *Diehl und Wohlwill* beobachteten ebendasselbe Verhalten bei ihrer 2 Jahre lang kranken Patientin, schliesslich finden wir *bei unserem Fall* ein Fehlen des Endothels und starke perivaskuläre Eisen- und Kalkablagerungen bis ans Lumen des Gefässes.

Der *Pigmentgehalt der Milz* geht parallel der Länge der Erkrankung. Wir finden ihn besonders reichlich bei den von *Eppinger, Heilmann* und *Banti* beschriebenen Fällen und in *unserem Fall.*

Der *pathologisch-anatomische Befund der Leber* ist in *unserem Fall* abweichend von demjenigen der anderen Untersucher. Wir haben eine ausgesprochene hypertrophische Leberzirrhose allerdings nur mässigen Grades vor uns. Es wird sonst meist nur eine Hyperämie und ein Pigmentreichtum der Leber beschrieben (*Mosse, Stolowizki,* u. a.),

doch findet sich bei den länger beobachteten Fällen auch einige Male eine periportale Rundzelleninfiltration (*Diehl und Wohlwill, König*), ja sogar einmal ein Umbau des Lebergewebes (*Dick, Eppinger, Rosenberg*), aber ohne deutliche Bindegewebsvermehrung.

Eine *Deutung dieser vorgeschrittenen Milz- und Leberveränderungen* ist schwierig. In unserem Fall sind die periarteriellen Kalk- und Eiseninkrustationen ganz besonders auffallend. Sie werden in der Literatur öfters angeführt und von ihren Beschreibern auf verschiedene Ursachen bezogen. *Christeller und Puskeppelies* fanden sie bei Fällen von Leberzirrhose, Hepar lobatum, Carcinommetastasen der Leber, Pfortaderthrombose, hämolytischem Ikterus, bei Splenomegalie unbekannter Genese und bei luetischer Peripylephlebitis mit starker Pfortaderverengerung. Sie suchen bei diesen verschiedenen Krankheitszuständen das gemeinsame Moment in einer Stauung im Pfortaderkreislauf und glauben, dass die starrwandigen Arterien das Blut in ihre Umgebung austreten lassen, während die elastischen Venen sich füllen und erweitern. *Klinge* beschreibt die gleichen Kalk- und Eisenablagerungen bei einem Fall, der an Peritonitis ad exitum kam und schwere degenerative Veränderungen der Milzbalkenarterien aufwies. Da der Verfasser trotz genauer histologischer Untersuchung keinen Gefässdefekt nachweisen konnte, glaubt er an die Entstehung der Inkrustationen durch infarktähnliche Ernährungsstörungen. *Lubarsch* nimmt keine einheitliche Entstehung an; er konnte ähnliche Bilder in alten Infarktnarben, in Gehirn und Lunge beobachten.

Der starke Pigmentgehalt der Milz ist eine Folge des vermehrten Blutabbaues. Die Milz scheint bei der Hämolyse eine wichtige Rolle zu spielen. Es findet sich beim hämolytischen Ikterus eine Anschoppung der Milzpulpa mit roten Blutkörperchen. Es eröffnen sich bei Dehnung der Milz nach der Ansicht *Huecks* die „Flutkammern" des Milzretikulums, die unter gewöhnlichen Be-

dingungen nicht von Blut durchströmt werden. Ein Teil des in diese Flutkammern gelangten Blutes kann dort verweilen und abgebaut werden, ein anderer Teil kann schliesslich doch noch in die Venensinus abfliessen. Bei Durchtritt der roten Blutkörperchen durch die engen Lükken zwischen Venensinus und Flutkammern des Retikulums erleiden die Erythrocyten eine Formveränderung und dementsprechend eine Schädigung. Es wurde verschiedentlich nachgewiesen, dass die roten Blutkörperchen der Milzvenen gegenüber denjenigen anderer Köpervenen eine Herabsetzung ihrer Resistenz zeigen.

Die Leberveränderung im Sinne einer beginnenden Zirrhose, die in unserem sowie bei Fällen von *Eppinger*, *Schüpbach* und *Rosenberg* gefunden wurde, darf wohl als ein vorgeschritteneres Stadium der in den übrigen Fällen beschriebenen Leberbefunde aufgefasst werden. *Lintwarew* und *Bleichröder* beziehen die Leberzirrhose auf eine Schädigung des Organs durch Anämie. *Lintwarew* nimmt an, dass bei Anämien ein Teil des Blutes von Erythrophagen in der Milz abgefangen wird, ein anderer Teil hingegen zur Leber kommt und dort abgebaut wird. Der Zerfall geht daselbst in den peripheren Läppchenteilen vor sich, ein Vorgang, der eine entzündliche Bindegewebswucherung auslöst.

Es darf wohl als wahrscheinlich angenommen werden, dass vorgeschrittene Gefässveränderungen, vermehrter Pigmentgehalt der Milz und Leberveränderung im Sinne einer beginnenden Zirrhose für eine lang dauernde Schädigung des Organismus eigentümlich sind.

Die *Hämochromatose* ist als Folge lang dauernder Zerstörung roter Blutkörperchen aufzufassen. Sie kommt nach *Hueck* bei sehr verschiedenen Krankheiten vor, die von Anämie gefolgt sind.

Eine gewisse passive *Beteiligung des retikuloendothelialen Apparates* ist in unserem Fall nicht zu verkennen. Die Milzvergrösserung ist das Zeichen einer Arbeitshypertrophie, aber nur einseitiger und langsamer Art, denn es

fehlt sowohl in der Milz als auch in der Leber und in den Lymphdrüsen eine Hyperplasie und zellige Vermehrung der Retikuloendothelien.

Gehen wir von der Annahme aus, dass es sich beim Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus um eine Fehlbildung, sozusagen einen „status degenerativus" des erythroblastischen Systems handelt, so ist es wohl von Wichtigkeit, hervorzuheben, dass auch *andere Degenerationszeichen* dabei sehr häufig gefunden werden. Am konstantesten ist wohl das gleichzeitige Vorkommen von Turmschädel und hämolytischem Ikterus. Es haben *Barkan, Bauer, Gänsslen, Nonnenbruch* auf die sehr häufige Kombination hingewiesen. Nach einer klinischen Zusammenstellung der Fälle durch *Gänsslen, Zipperlen und Schütz* findet sie sich in 60% der Fälle. *Freymann, Barkan, Beck* und *Resch* berichten über Einzelfälle, wo entweder der hämolytische Ikterus ausgesprochen erkennbar war, oder wo, wie in zwei Fällen von *Barkan,* nur die Turmschädelbildung den Verdacht auf hämolytischen Ikterus erweckte, der dann bei der Prüfung der Blutkörperchenresistenz bestätigt wurde.

Es finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben über Verbindung von hämolytischem Ikterus mit anderen angeborenen pathologischen Zuständen: so z. B. über andere Schädelmissbildungen, hohen, engen Gaumen *(Küttner),* gespaltene Uvula *(Bahrdt),* Hautveränderungen, ulcera cruris *(Freymann),* Lymphatismus *(Götzky und Isaac, Gaisböck),* Bronchialasthma *(Gaisböck),* innersekretorische Störungen, Hypogenitalismus *(Freymann),* Hypothyreosen *(Gänsslen),* Impotenz, früher Verlust der Haare *(Curschmann),* Morbus Basedowii *(Schüpbach),* Hyperthyreoidismus *(Barkan),* hereditäre spastische Spinalparalyse bei Vater und Sohn *(Curschmann),* Gicht *(Meulengracht, Gänsslen, Mosse),* Formanomalien der Zirkulationsorgane, orthostatische Albuminurie *(Gaisböck).* Bei verschiedenen Patienten verschwanden nach vorgenommener Splenektomie diese pathologischen Zustände wie z. B. die

Ulcera cruris, die Struma, der Hypogenitalismus gleichzeitig mit dem Ikterus, was eine Abhängigkeit dieser pathologischen Zustände vom hämolytischen Ikterus sehr wahrscheinlich macht. Es dürfen wohl in unserem Fall die zahlreichen Hautveränderungen und zystische Entartung der Nieren hierher gerechnet werden.

Die *Entstehung des Turmschädels* wird allgemein auf eine verfrühte Verknöcherung der Schädelnähte, speziell der sutura coronaria und der sutura sagitalis zurückgeführt. Ein Grund dafür ist nicht bekannt. Wenn man den Milztumor beim hämolytischen Ikterus als Folge einer innersekretorischen Störung der Milz ansieht, so könnte nach *Beck* die Turmschädelbildung auf dieselbe Ursache bezogen werden. Können doch auch andere innersekretorische Störungen (Akromegalie, Eunuchoidismus, Morbus Basedowii) eine Änderung der äussern Körperform bedingen.

Zusammenfassung.

1. In der vorliegenden Arbeit ist ein Fall von konstitutionellem hämolytischem Ikterus von besonders langer Dauer und mit besonders hochgradigen Organveränderungen beschrieben. Die Krankheitsdauer betrug rund 50 Jahre, ohne dass die Krankheit an sich tötlich wurde.

2. Die anatomischen Besonderheiten des Falles bestanden in der schon öfter beschriebenen Milzvergrösserung mit Blutüberfüllung der Pulpa, Blutleere der Venensinus, schwerster periarterieller Blutpigmentablagerung und einer ungewöhnlich starken Eisen- und Kalkinkrustation der Trabekel, geringeren sonstigen Hämosiderinablagerungen, in mässiger allgemeiner Hämochromatose und in einer bisher ebenfalls dabei noch nicht gesehenen, ausgesprochenen pigmentierten, hypertrophischen Leberzirrhose. Ungewöhnlich sind ausserdem die grossen, überwiegend erythroblastisch tätigen multiplen Myelome.

3. Für die Fälle, welche, wie der unsrige, nicht als familiär zu erweisen sind, ist ein anderer Name als die Bezeichnung „familiärer hämolytischer Ikterus" einzuführen. Wir schlagen den Ausdruck „endogener oder konstitutioneller hämolytischer Ikterus" vor.

4. Das Wesen der Krankheit ist bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse vom Milzbau und der Milzfunktion nicht zu erfassen. Vieles spricht für eine falsche Einstellung der erythroklastischen Funktion der Milz, und zwar entweder im Sinne einer absoluten Hypersplenie mit übermässiger Zerstörung ungeschwächter Erythrocyten oder einer relativen Hypersplenie gegenüber einer minderwertigen Produktion von roten Blutkörperchen, etwa durch einen Status degenerativus des erythropoetischen Systems. Für ersteres könnte der Milzbefund sprechen, wenn er als eine teilweise Sperre des Milzgewebes (mangelnde Flutung in die Venensinus, übermässige in die

Pulpa) aufgefasst werden darf: für letzteres sprechen die klinischen Befunde verminderter Resistenz roter Blutkörperchen.

5. Der beschriebene Fall zeigt die Entbehrlichkeit der Splenektomie, deren Heilwirkungen nach Erfahrungen der Literatur jedoch nicht geleugnet werden kann.

6. Der hämolytische Ikterus findet sich gleichzeitig mit anderen Degenerationszeichen. (In unserem Fall: mit Turmschädel, Hautanomalien und zystischer Entartung der Niere.)

Zum Schluss bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Roessle meinen besten Dank für die freundliche Überlassung des Materials und für seine Hilfe auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS.

Banti G.: Splenomegalie mit Leberzirrhose. Zieglers Beiträge 1898, Bd. 24, S. 21.

Banti-Tissot: Über Morbus Banti. Folia hämatologica. I. Teil, Archiv X. Bd. 1910, S. 33.

Banti G.: Die hämolytische Splenomegalie. „Pathologica". Vol. III, Nr. 70. 1911.

Bahrdt H.: Turmschädel und andere Schädelmissbildungen beim Säugling. Münch. Med. Wo. 1920, H. 16, S. 464.

Barkan G.: Turmschädelbildung und Resistenzverminderung der Erythrocyten. Beitrag zur Frage der konstitutionellen Minderwertigkeit. Kli. Wo. 1923, Nr. 20, S. 929.

Bauer J.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Verlag J. Springer. 1924. III. Auflage. S. 243 und 334.

Beck: Zur Klinik des hämolytischen Ikterus beim Kind. Monatsschrift f. Kinderheilkunde. Bd. 28. 1924, S. 215.

Benjamin E. und Sluka E.: Über eine chronische, mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes. Berl. klin. Wo. Nr. 34, 1907, S. 1065.

Beutler A.: Gleichzeitige hämolytische Krisen in einer Familie als erstes Krankheitssymptom bei Icterus familiaris. Deutsche Med. Wo. 1924, H. 15, S. 459.

Bischoff H. und Brühl R.: In der Pubertät entstandener familiärer Ikterus mit Leberzirrhose. Zeitschrift f. Kinderheilkunde, Bd. 40, H. 6, 1926, S. 702.

Bleichröder F.: Über Leberzirrhose und Blutkrankheiten. Virch. Arch., Bd. 177, 1904, S. 435.

Bock E.: Zum Problem der Gallenfarbstoffbildung und des Ikterus. Kli. Wo., 3. Jg., Nr. 14, 1924, S. 587; Nr. 15, S. 683.

Christeller E.: Über Ruptur der Milzarterien bei Pfortaderstauung. Vortrag Leipzig. 1922. Ref. Zentralbl. f. Path., Bd. 33, 1923, H. 9, S. 239.

Christeller und Puskeppelies: Die periarteriellen Eisen- und Kalkinkrustationen in der Milz. Virch. Arch., Bd. 250, H. 1/2, 1924.

Curschmann H.: Zur Symptomatologie des hämolytischen Ikterus. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 142, 1923, S. 79.

Dick W.: Die histologischen Befunde bei einem Fall von hämolytischem Ikterus. D. Med. Klinik, Nr. 35, 1925, S. 1309.

Diehl und Wohlwill: Ein Beitrag zur Lehre vom hämolytischen Ikterus. Mitteilungen aus d. Grenzgebieten d. Med. und Chir., Bd. 38, 1925, S. 321.

Doll: Über famil. hämolytischen Ikterus. Mitteilungen aus. d. Grenzgebieten d. Med. und Chir., Bd. 40, 1926, H. 1, S. 12.

Dürr R.: Bantimilz und hepato-lienale Fibrose. Zieglers Beiträge, Bd. 72, 1924, S. 418.

Eppinger H.: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Die Lehre vom menschlichen hämolytischen Ikterus. 1920, S. 162.

— Die hepato-lienalen Erkrankungen. „Morbus Banti". S. 348, 1920.

— Die Milz als Stoffwechselorgan. Verhl. d. d. path. Gesellschaft. Jena, 1912, S. 33.

Forest W. F.: Chronischer hereditärer und familiärer hämolytischer Ikterus mit Splenomegalie und Hepatomegalie. Journal of the med. Association. Bd. 84, Nr. 25, 1925, S. 1897.

Freymann G.: Beitrag zur Kenntnis weiterer allgemein pathologischer Beziehungen bei hereditär-hämolytischem Ikterus. Kli. Wo. 1922, Nr. 45, 1. Jg., S. 2229.

Gaisböck F.: Beitrag zur Klinik der hämolytischen Anämien mit herabgesetzter osmotischer Resistenz. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. CX.

Gänsslen M.: Über hämolytischen Ikterus. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 140, 1922, S. 210.

— Der hämolytische Ikterus und die hämolytische Konstitution. Klin. Wochenschrift 1927, H. 20, Jg. 6, S. 929.

— *Zipperlen und Schütz:* Die hämolytische Konstitution. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 146, 1925, S. 1.

Götzky und Isaac: Zur Kenntnis der familiären hämolytischen Anämie und über die Bedeutung des konstitutionellen Moments in ihrer Pathogenese. Folia hämotologica, Bd. 17, 1913, H. 1.

Goebel F.: Bantische Krankheit und Leberfunktion. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 1925, Bd. 146, H. 3/4, S. 202.

Graf P.: Zur chirurgischen Therapie des hämolytischen Ikterus. D. Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 130. 1914. S. 162.

Hatteson H.: Die Familie Röschmann. Ein Beitrag zum erblichen hämolytischen Ikterus. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. und Chirurgie. Bd. 37, H. 3, 1924.

Heilmann P.: Beitrag zur Pathologie des kongenitalen hämolytischen Ikterus. Zieglers Beiträge. 1925, Bd. 73, S. 493.

Helly K.: Die Milz als Stoffwechselorgan. Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellschaft. Jena 1921.

— Hämolytischer Ikterus und Erythropoese. Verhandl. d. deutschen path. Gesellschaft. Göttingen 1923, S. 171.

Hennings K.: Beitrag zu den periarteriellen Kalk- und Eiseninkrustationen der Milz. Virch. Arch. 1926. Bd. 259, H. 1, S. 244.

Hueck W.: Die Milz als Blutbehälter. Krankheitsforschung. Bd. III, H. 6, 1926.

— Über die Bedeutung der Milz bei den Anämien. Referat aus Münchner med. Wochenschrift 1926, H. 2, S. 86.

— Hämochromatose. Handbuch d. allg. Pathologie. Krehl Marchand 1921, Bd. III, H. 2, S. 373.

Klinge F.: Über die Enstehung der „periarteriellen Eisen- und Kalkinkrustationen in der Milz". Virch. Arch. 1925, Bd. 255, H. 3, S. 599.

König L.: Ein Beitrag zur Frage des symptomatischen hämolytischen Ikterus. Klin. Wochenschrift. 1924, 3. Jg., Nr. 35, S. 1584.

Kraus E. J.: Über ein bisher unbekanntes eisenhaltiges Pigment in der menschlichen Milz. Zieglers Beiträge. 1922, Bd. 70, S. 234.

Küttner H.: Der angeborene Turmschädel. Münchner med. Wochenschrift. 1913, Nr. 40, S. 2209.

De Lange C. und Schippers J. C.: Über familiäre Splenomegalie. Jahrbuch f. Kinderheilkunde. 1917, Bd. 86, S. 459.

Lintwarew J.: Die Zerstörung der roten Blutkörperchen in der Milz und der Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Virch. Arch. 1911. Bd. 206, S. 36.

Lubarsch O.: Über die hämoglobinogenen Pigmentierungen. Klin. Wochenschrift. 1925, H. 45, S. 2137.

Mennel J.: Die Bantische Krankheit und ihre Beziehungen zur Leberzirrhose. Inaug.-Diss. Bern 1920.

Minkowski O.: Über eine hereditäre unter dem Bild eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion. Kongress für innere Medizin. 1900. S. 316.

Mosse M.: Pathologie und Therapie des hämolytischen Ikterus. Sammlg. zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. 1921. Bd. VII, H. 3.

Meulengracht: Der chron. hered. hämolyt. Ikterus. Leipzig 1922.
Nägeli O.: Hämolytische Anämien und hämolytischer Ikterus aus „Lehrbuch der Blutkrankheiten". 3. Auflage. 1919, S. 405.
Nakonetschny O.: Über die pathologischen Arterienveränderungen in der Milz. Virch. Arch. 1923, Bd. 245, S. 564.
Neubert K.: Der Übergang der arteriellen Blutbahn in die venöse Blutbahn bei der Milz. Zeitschrift f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 1922. Bd. 66, H. 36.
Nonnenbruch: Chronisch hereditärer hämolytischer Ikterus mit tödlichem Ausgang Münch. med. Wochenschrift, 1922, Nr. 37, S. 1343.
Paschkis K.: Zur Frage der konstitutionellen Minderwertigkeit der Leber. Wiener Arch. f. innere Med. Bd. 7. Ref. Col. f. allg. Path., Bd. 34, 1923/24, S. 479.
Peiper A.: Über den Turmschädel. Monatsschrift f. Kinderheilkunde. 1923. Bd. 25, S. 509.
Resch A.: Beitrag zur Frage des kongenitalen hämolytischen Ikterus. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1924, 3. Folge, 55/56, S. 631.
Rosenberg J.: Schwierigkeiten der klinischen und anatomischen Diagnose des hämolytischen Ikterus. Frankfurter Zeitschrift f. Pathologie. 1926, Bd. 34, H. 2, S. 288.
Rotter W.: Über seltenere Milzerkrankungen. Virch. Arch. 1926, Nr. 259, Seite 631.
Schittenhelm: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Verlag Julius Springer. 1925.
Schmincke A.: Über normale und pathologische Physiologie der Milz. Münchner med. Wochenschrift. 1916, Nr. 28 bis 31.
Schüpbach A.: Über den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Ergebnisse d. inneren Med. und Kinderheilkunde. 1924, Bd. 25, S. 826.
Schulze W.: Über die Beziehungen der Blutgefässe zu ihrer Umgebung in den roten und weissen Lymphknoten, in den peripheren Lymphknötchen und in der Milz. Verhandlungen der phys.-med.-Gesellschaft. Würzburg. Bd. IL, H. III.
Seyderhelm: Klinische Abhandlungen über Blutkrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1924, Nr. 40, S. 1362.
Staemmler M.: Die Bedeutung der *Schweigger-Seidelschen* Kapillarhülsen der Milz. Virch. Arch. 1925, Bd. 255, S. 285.
Stolowizki A.: Über den sogenannten hämolytischen Ikterus. Inaug.-Diss. Bern 1915.
Strasser U.: Zur Hämosiderosefrage nebst Beiträgen zur Ortho- und Pathohistologie der Milz. Zieglers Beiträge, Bd. 70, 1922.
Thoma: Der normale Blutstrom und die venöse Stauung in der Milz. Virch. Arch. 1924, Bd. 249, S. 100.
Wassilieff A.: Über die Ablagerung von Fettsubstanzen und Eisenverbindungen in der Milzkapsel und den Trabekeln. Virch. Arch. 1924, Bd. 247, H. 3, S. 640.
Weygandt W.: Gruppierung der Idiotie und Imbezillität. Münch. Med. Wo. 1926, Nr. 19, S. 765.
Weber F. P.: Ein Fall von erworbenem hämolytischem Ikterus, der früher das Blutbild einer perniziösen Anämie zeigte. Americ. Journal of the med. Sciences. 1924, Bd. 167, Nr. 2, S. 220.
Wohlwill F.: Über Pfortadersklerose und Bantiähnliche Erkrankungen. Virch. Arch. Bd. 25—4, 1925.
Ziegler K.: Beitrag zur Lehre von der Polyzythämie und ihrer Pathogenese. Zeitschrift f. d. ges. experim. Med. 1924, Bd. 42, S. 119.